

## Impugan<sup>®</sup>

MR F<sub>f</sub>

Teva

Tablett 40 mg

(vita till gulaktiga, plana med delskåra 8 mm märkta CJJ)

Loop-diuretikum (kortverkande, snabbverkande), antihypertonikum

### Aktiv substans:

Furosemid

### ATC-kod:

C03CA01

Företaget omfattas av Läkemedelsförsäkringen

Texten nedan gäller för:

Impugan<sup>®</sup> tablett 20 mg och 40 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2016-06-09.

## Indikationer

Akut lungödem. Kardiella-, renala-, hepatiska- och andra ödem. Hypertoni.

## Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Patienter med allergi mot sulfonamider
- Patienter med hypovolemi eller dehydrering
- Patienter med hotande eller manifest koma associerade med hepatisk encefalopati
- Patienter med svår toxisk njurskada (vid högdosering) och/eller med anurisk njurinsufficiens.

## Dosering

Dosering

### *Vuxna*

Ödem av olika genes: 20-40 mg peroralt på morgonen är ofta tillräckligt. Ibland krävs högre doser, 80-160 (240) mg dagligen, lämpligen uppdelat i 2-3 doser. Doshöjningen sker successivt tills tillfredsställande effekt erhålles.

Hypertoni: 20-80 mg dagligen. Impugan kan kombineras med andra antihypertensiva preparat, varvid dygnsdosen av vardera medlet ofta kan reduceras.

### *Pediatrik population*

Lämplig dygnsdos är 1-3 mg/kg kroppsvikt peroralt.

### *Behandlingskontroll*

Under långtidsbehandling bör regelbundna kontroller av plasmaelektrolyter utföras, särskilt viktigt är detta vid samtidig digitalismedicinering och i början av behandlingen.

## **Varningar och försiktighet**

Symtomatisk blodtryckssänkning som leder till yrsel, svimning eller medvetslöshet kan förekomma hos patienter som behandlas med furosemid, i synnerhet hos äldre patienter, patienter som även står på andra läkemedel som kan orsaka blodtryckssänkning och patienter med andra medicinska tillstånd som medför risk för blodtryckssänkning.

Strikt saltfattig kost bör undvikas under diuretikabehandling.

Impugan tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## **Interaktioner**

*Kombinationer som bör undvikas:*

### *Gentamicin*

Vid samtidig i.v. administrering av gentamicin (80 mg) och furosemid (40 mg) minskar clearance av gentamicin med ca 40% med förhöjda plasmakoncentrationer som följd. Samtidig i.v. administrering av dessa medel bör därför undvikas.

Furosemid kan intensifiera ototoxicitet av aminoglykosider och andra ototoxiska läkemedel.

*Kombinationer som kan kräva dosanpassning:*

### *Digitalisglykosider*

Inducerad hypokalemi kan förstärka digitaliseffekten (intoxikationsrisk).

### *Sotalol*

Hypokalemi vid tiazidterapi anses öka risken för sotalolutlöst arytm (synkope, förlängd QT).

### *Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID*

Antiflogistika av NSAID-typ (indometacin, propionsyraderivat) har visats kunna motverka den diuretiska effekten av furosemid resp bumetanid, möjligen via hämning av prostaglandinsyntesen. De kan även motverka den antihypertensiva effekten av tiazider. Denna interaktion förekommer sannolikt ej med sulindak och är möjligen betydelslös för selektiva COX-2-hämmare. Hos patienter med dehydrering och hypovolemi kan icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel orsaka akut njurinsufficiens.

### Litium

Tiazider minskar njurutsöndringen av litium vilket kan medföra stigande plasmahalt vid oförändrad litiumdosering. En aktuell studie talar för att loop-diuretika (furosemid) har ringa sådan effekt.

### ACE-hämmare

Studier på patienter med kronisk hjärtinsufficiens visar att kaptopril (och sannolikt andra ACE-hämmare) minskar den diuretiska och natriuretiska effekten av furosemid. Patienter under diuretisk behandling kan utveckla allvarlig hypotension och nedsatt njurfunktion när en ACE-hämmare ges för första gången eller första gången det ges i en högre dos (förstadoshypotension).

### Övriga interaktioner

Antihypertensiva effekten ökar vid kombination med specifika antihypertensiva. Vid samtidig administrering av furosemid i höga doser och cefalotin/cefaloridin har i enstaka fall en förstärkt nefrotoxisk effekt av cefalotin/cefaloridin rapporterats. Hos patienter med högt salicylatintag kan furosemid genom att hämma den renala salicylatutsöndringen förorsaka salicylatförgiftning.

## Graviditet

Kategori C.

Generellt bör furosemid endast användas vid specifik indikation under graviditet.

Tiazider, tiazidbesläktade diuretika och loop-diuretika kan passera över till fostret och ge upphov till elektrolytrubbningar. Med tiazider och tiazidbesläktade diuretika har fall av neonatal trombocytopeni beskrivits. Även vid användning av loop-diuretika såsom furosemid och bumetanid torde denna risk föreligga. Under sista trimestern bör därför Impugan ges först efter särskilt övervägande och i lägsta adekvata dos.

## Amning

Grupp III.

Furosemid passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger även med terapeutiska doser. Diuretika verkar hämmande på laktationen och är därför olämpligt för ammande kvinnor.

## Trafik

Impugan har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## Biverkningar

Huvuddelen av biverkningarna är dosberoende. De vanligaste är störningar i elektrolyt- och vätskebalansen (ca 5%), vilka sammanhänger med den fysiologiska effekten och främst uppträder hos patienter med nedsatt leverfunktion samt vid användning av höga doser till patienter med njurinsufficiens.

<b>BLODET OCH LYMFSYSTEMET</b>	
Mindre vanlig ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Aplastisk anemi
Sällsynt ( $\geq 1/10,000$ , $< 1/1000$ )	Leukopeni, agranulocytos, trombocytopeni.
<b>METABOLISM OCH NUTRITION</b>	
Vanlig ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Hypomagnesemi. Hypokalemi, Hyperurikemi, Hypokloremi, Hyponatremi, Hypokalcemi
Mindre vanlig ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Dehydrering
Sällsynt ( $\geq 1/10,000$ , $< 1/1000$ )	Hyperglykemi
<b>CENTRALA OCH PERIFERA NERVSYSTEMET</b>	

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Yrsel, svimning och medvetslöshet (orsakat av symtomatisk blodtryckssänkning).
<b>ÖRON OCH BALANSORGAN</b>	
Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Dövhet (ibland irreversibel)
Sällsynt ( $\geq 1/10\,000$ , $< 1/1000$ )	Tinnitus och reversibel hörselnedsättning (vid höga plasmakoncentrationer)
<b>BLODKÄRL</b>	
Vanlig ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Hypovolemi vid intensiv terapi
Mindre vanlig ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Hypotension
Sällsynt ( $\geq 1/10\,000$ , $< 1/1000$ )	Vaskulit
<b>MAGTARMKANALEN</b>	
Mindre vanlig ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Illamående. Kräkning
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Akut pankreatit
<b>LEVER OCH GALLVÄGAR</b>	
Sällsynt ( $\geq 1/10\,000$ , $< 1/1000$ )	Leverpåverkan, som förhöjda leverenzymvärden
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Intrahepatisk kolestas
<b>HUD OCH SUBKUTAN VÄVNAD</b>	
Sällsynt ( $\geq 1/10\,000$ , $< 1/1000$ )	Hudutslag, urtikaria, klåda, exfoliativ dermatit, erythema multiforme, purpura, Steven-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, fotoallergisk reaktion
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
<b>NJURAR OCH URINVÄGAR</b>	
Mycket vanlig ( $> 1/10$ )	Nefrokalcinos hos spädbarn
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	Interstitiell nefrit, försämring av nedsatt njurfunktion

Vid de lägre doser som normalt används vid behandling av ex kardiella och renala ödem ligger serumelektrolytnivåerna oftast inom normalområdena.

Hypokalemi, ev. med hypokloremisk alkalos kan förekomma i synnerhet vid forcerad diures, vilket särskilt bör beaktas vid samtidig digitalismedicinering.

Hypovolemi kan förekomma vid högre perorala doser.

Vid serumkoncentrationer över 50 mikrog/ml har hörselnedsättning rapporterats. Denna är vanligtvis reversibel.

## Överdoser

*Toxicitet:* 80 mg till 1-2-åringar gav lindrig, och 240-320 mg till 2-åring gav måttlig intoxikation. 600-800 mg till 14-åring gav måttlig, 420-500 mg till äldre gav lindrig till måttlig intoxikation.

*Symtom:* Vätske- och elektrolytrubbningar, törst, dehydrering, metabolisk alkalos. Initialt polyuri, vid stora vätskeförluster oliguri, anuri. Sekundärt till vätske- och elektrolytförlusterna huvudvärk, förvirring, yrsel, parestesier, muskelsvaghet, ev. kramper och koma, ortostatisk hypotension, synkope, EKG-förändringar, arytmier. Illamående, kräkningar, buksmärtor.

*Behandling:* Om befogat ventrikeltömning, kol. Rehydrering, justering av elektrolyt- och syrabasbalans. Kontinuerlig EKG-övervakning vid kraftig dehydrering/elektrolytrubbning. Övrig symtomatisk terapi.

## **Farmakodynamik**

Furosemid är ett sulfonamidderivat och ett diuretikum av typen "high-ceiling" vilket innebär en dosberoende effekt inom ett brett dosintervall. Effekten är snabbt insättande och kortvarig. Furosemid verkar huvudsakligen genom hämning av kloridresorptionen i den uppåtstigande skänkeln av Henles slynga men verkar även i proximala och distala tubuli. Parallellt till den ökade kloridutsöndringen ökar utsöndringen av natrium, kalcium och magnesium. Också kaliumutsöndringen ökar, medan bikarbonatutsöndringen praktiskt taget ej påverkas. Den resulterande diuresen är kraftig med en påföljande, vanligen svag, blodtryckssänkande effekt. Vid lungödem ger furosemid, innan diuresen inträder, snabbt upphov till en ökad venkapacitans, som i sin tur åstadkommer en sänkning av fyllnadstrycket i vänster kammare.

Furosemid har också en, vanligen svag, blodtryckssänkande verkan som sätter in senare och varar längre än den diuretiska effekten.

Då den blodtryckssänkande effekten är svagare hos loop-diuretika än hos tiazider bör de vid hypertoni endast användas för att potentiera andra medel genom att ge en kraftigare diures. Indikation för loop-diuretika föreligger främst om njurfunktionen är nedsatt. Ett normalt blodtryck påverkas ej eller obetydligt.

## **Farmakokinetik**

Furosemid absorberas snabbt från mag-tarmkanalen. Maximala serumnivåer nås normalt efter 1/2-2 timmar vid peroral tillförsel. Absorptionen av furosemid kan fördröjas och reduceras något vid samtidigt födointag. Vid uttalade ödem har nedsatt biologisk tillgänglighet noterats, förmodligen till följd av försämrad absorption. Den diuretiska effekten sätter normalt in efter 1/2-1 timme och är maximal efter 1-2 timmar. Den varar i 4-6 timmar. Proteinbindningsgraden har uppskattats till 91-99%. Halveringstiden är normalt 1-2 timmar, längre hos spädbarn och vid lever- eller njursjukdom. Huvuddelen utsöndras under de första 10 timmarna efter en dos. 24 timmar efter en engångsdos finns inga mätbara mängder furosemid i urinen. Furosemid utsöndras oförändrat till 2/3 via glomerulär filtration och tubulär sekretion och återstoden via feces.

## **Prekliniska uppgifter**

-

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

Varje Impugan 20 mg tablett innehåller: 20 mg furosemid

Varje Impugan 40 mg tablett innehåller: 40 mg furosemid

Hjälpämne med känd effekt

Varje Impugan 20 mg tablett innehåller: 28 mg laktos

Varje Impugan 40 mg tablett innehåller: 56 mg laktos

## Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat 28 mg respektive 56 mg

Magnesiumstearat

Kroskarmellosnatrium

Talk

Majsstärkelse

Cellulosa, mikrokristallin

Stärkelse, pregelatiniserad

## Miljöpåverkan

*Miljöinformationen för furosemid är framtagen av företaget Takeda Pharma för Furix Retard, Furix®, Furosemid Nycomed*

Miljörisk: Användning av furosemid har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Furosemid är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Furosemid har låg potential att bioackumuleras.

## Detaljerad miljöinformation

### Environmental Risk Classification

#### ***Predicted Environmental Concentration (PEC)***

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1,5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0,78 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 5224,62 kg (total sold amount API in Sweden year 2016, data from QuintilesIMS).

R = 0% removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden =  $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref.1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref.1)

#### ***Predicted No Effect Concentration (PNEC)***

*Ecotoxicological studies:*

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata):

EC<sub>50</sub> 72 h = 142 mg/L (guideline OECD 201) (Ref.2)

Crustacean - Fresh water flea (Daphnia magna):

EC<sub>50</sub> 48 h = 239 mg/L (guideline OECD 202) (Ref.2)

Fish - Sheepshed minnow (Cyprinodon variegatus variegatus):

LC<sub>50</sub> 96 h = 497 mg/L (guideline OECD 203) (Ref.2)

PNEC = 142 µg/L (justification of chosen assessment factor)

PNEC ( $\mu\text{g/l}$ ) = lowest  $\text{EC}_{50}/1000$  where 1000 is the assessment factor used.  $\text{EC}_{50}$  for *Pseudokirchneriella subcapitata* has been used as for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

#### **Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)**

$$\text{PEC/PNEC} = 0,78 \mu\text{g/L} / 142 \mu\text{g/L} = 5,5 \times 10^{-3}$$

$\text{PEC/PNEC} < 0,1$  which justifies the phrase "Användning av läkemedlet har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan."

#### **Degradation**

Test results from "closed bottle test" (OECD guideline 301D) shows that the biological degradation is 0% in 28 days (Ref. 2). There is no information regarding the metabolites.

Furosemide is potentially persistent.

#### **Bioaccumulation**

Partitioning coefficient:

$\log K_{ow} \leq 0$  at pH 7, test method used to determine  $\log K_{ow}$  is a HPLC with  $C_{18}$  analytical column. (Ref.2)

Since  $\log K_{ow} < 4$ , the substance has low potential for bioaccumulation.

#### **Referens**

- 1.ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. [http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_en.htm](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm)
2. Nycomed AB, "Test Results for the Test Substance Furosemide", Report No. R 196-05, date 2005-06-14.

### **Hållbarhet, förvaring och hantering**

5 år.

Förvaras i ytterkartongen (ljuskänsligt).

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

### **Förpackningsinformation**

*Tablett 20 mg* vita till gulaktiga, välvda, 6 mm, märkta CDL

50 x 1 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

24 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

100 styck burk, 68:40, F

*Tablett 40 mg* vita till gulaktiga, plana med delskåra 8 mm märkta CJJ

50 x 1 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

24 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

100 styck burk, 66:-, F

250 styck burk, 108:74, F

1000 styck burk (endast för dosdispensering), 271:05, F